

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平11-505464

(43) 公表日 平成11年(1999) 5月21日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	F I	
B 0 1 J 13/14		B 0 1 J 13/02	B
A 0 1 N 25/28		A 0 1 N 25/28	
43/54		43/54	D
47/30		47/30	
57/16	1 0 5	57/16	1 0 5 D
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 20 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平8-505404	(71) 出願人	ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト スイス国, 4058 バーゼル シュバルツバ ルトアレー 215
(86) (22) 出願日	平成7年(1995) 7月12日	(72) 発明者	ナストケ, ルドルフ ドイツ国, デー-14558 レーブリュッケ, ベルグブリック 13
(85) 翻訳文提出日	平成9年(1997) 1月22日	(72) 発明者	ノイエンスシュヴァンダー, エルンスト スイス国, ツェーハー-4125, リーエン, モースヴェーク 20
(86) 国際出願番号	P C T / E P 9 5 / 0 2 7 2 6	(74) 代理人	弁理士 萼 経夫 (外1名)
(87) 国際公開番号	W O 9 6 / 0 3 0 3 9		
(87) 国際公開日	平成8年(1996) 2月8日		
(31) 優先権主張番号	2 3 3 1 / 9 4 - 2		
(32) 優先日	1994年7月22日		
(33) 優先権主張国	スイス (C H)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 核形成促進剤と生物学的に活性化化合物とからなる球状微粒子

(57) 【要約】

本発明は、球状微粒子内に生物学的に活性化化合物と核形成促進剤とを含む球状微粒子に関するものである。本発明は、前記微粒子の製造方法、植物の有害生物、雑草又は寄生動物を抑制する配合物を調製するための前記微粒子の使用、並びに前記の新規な微粒子を含む水性噴霧混合物にも関するものである。

【特許請求の範囲】

1. コア物質としての室温で固体で且つ結晶性の生物学的に活性な化合物と、ポリマー状のカプセル材料とからなる球状微粒子であって、該微粒子は核形成促進剤を更に含む球状微粒子。
2. 生物学的に活性な化合物として、主に直鎖状ポリマーが使用される請求項 1 記載の球状微粒子。
3. 核形成促進剤がポリエステル、ポリアクリレート、ポリアミド、ポリオレフィン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン又はポリエーテルである請求項 1 記載の球状微粒子。
4. 核形成促進剤がポリエチレングリコール又は OH 末端基が炭素原子数 1 ないし 8 のアルキル基によりエーテル化されたポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン又はポリビニルアルコールである請求項 1 記載の球状微粒子。
5. ポリエチレングリコールの平均分子量が 10000 ないし 40000 である請求項 4 記載の球状微粒子。
6. ポリエチレングリコールの平均分子量が 20000 ないし 35000 である請求項 4 記載の球状微粒子。
7. ポリビニルアルコールの平均分子量が 120000 ないし 200000 である請求項 4 記載の球状微粒子。
8. ポリビニルピロリドンの平均分子量が 10000 より大きい請求項 4 記載の球状微粒子。
9. ポリマー状の核形成促進剤が、有効成分の重量に対して、0.5 ないし 30 重量%の量使用される請求項 1 記載の球状微粒子。
10. ポリマー状の核形成促進剤が、有効成分の重量に対して、1 ないし 5 重量%の量使用される請求項 1 記載の球状微粒子。
11. 0.5 ないし 500 μm の平均直径を有する請求項 1 記載の球状微粒子。
12. 0.5 ないし 100 μm の平均直径を有する請求項 1 記載の球状微粒子。
13. 0.5 ないし 20 μm の平均直径を有する請求項 1 記載の球状微粒子。
14. ポリマー状の壁材料が微粒子の全重量の 5 ないし 40 % である請求項 1 記

載の球状微粒子。

15. ポリマー状の壁材料がポリアクリレート、ポリ尿素、ポリウレタン、ポリエステル又はアミノ樹脂である請求項1記載の球状微粒子。

16. ポリマー状の壁材料がアミノ縮合樹脂である請求項1記載の球状微粒子。

17. ポリ縮合物がメラミン-ホルムアルデヒド縮合物、全体的に又は部分的にエーテル化されたメラミン-ホルムアルデヒド縮合物、尿素-ホルムアルデヒド縮合物、尿素-グルタルアルデヒド縮合物、ベンゾグアナミン-ホルムアルデヒド縮合物又は尿素-グリオキサール縮合物である請求項15記載の球状微粒子。

18. ポリ縮合物がメラミン-ホルムアルデヒド縮合物、全体的に又は部分的にエーテル化されたメラミン-ホルムアルデヒド縮合物又は尿素-ホルムアルデヒド縮合物である請求項16記載の球状微粒子。

19. 生物学的に活性な化合物が殺有害生物剤又は殺有害生物剤の混合物である請求項1記載の球状微粒子。

20. 生物学的に活性な化合物が除草剤、殺虫剤、殺ダニ剤、線虫駆除剤、外部寄生虫駆除剤、殺菌剤又はそれらの混合物である請求項19記載の球状微粒子。

21. 生物学的に活性な化合物がS-2, 3-ジヒドロ-5-メトキシ-2-オキソ-1, 3, 4-チアジアゾール-3-イルメチルO, O-ジメチルホスホロジチオエート〔=メチダチオン(methidathion)〕, 2-フェニルアミノ-4-メチル-6-シクロプロピルピリミジン及び3-(3-クロロ-p-トリル)-1, 1-ジメチル尿素〔=クロルトロン(chlortoluron)〕から選択される請求項20記載の球状微粒子。

22. 天然ワックス、変性された天然ワックス、部分的に合成された又は全部が合成されたワックスを更に含む請求項1記載の球状微粒子。

23. ワックスが野菜ワックス、動物ワックス、モンタンワックス、パラフィンワックス、ポリオレフィンワックス又はアミドワックスである請求項22記載の球状微粒子。

24. ワックスがマクロ結晶性パラフィンワックス、ミ

クロ結晶性パラフィンワックス又はポリエチレンワックスである請求項22記載の球状微粒子。

25. ワックスが30ないし80℃の範囲内の融点を有する請求項22記載の球状微粒子。

26. ワックスが、生物学的に活性な化合物又はその混合物に対して、1ないし20重量%の量カプセル中に存在する請求項22記載の球状微粒子。

27. ワックスが、生物学的に活性な化合物又はその混合物に対して、5ないし15重量%の量カプセル中に存在する請求項22記載の球状微粒子。

28. a) 界面活性剤、触媒及びカプセル壁を形成するために適するモノマー、プレポリマー又はポリマーからなる水溶液を調製する工程、
b) 高い剪断力下で、生物学的に活性な化合物又はその混合物を添加することにより、実質的に水溶性の前記生物学的に活性な化合物又はその混合物の乳化物又は分散物を溶液中で形成する工程、及び
c) 生物学的に活性な化合物又はその混合物を取り囲む固体のカプセル壁を形成する工程
からなる、本質的に球状微粒子の形態の生物学的に活性な化合物のカプセル化方法であって、

乳化液又は分散液b)を形成する前に、生物学的に活性な化合物又はその混合物を核形成促進剤と配合し、配合物を溶融し、次いで、この様にして得られた溶融体を溶液a)に添加することからなる方法。

29. 生物学的に活性な化合物又はその混合物と核形成促進剤とを一緒に溶融し、次いで、反応溶液a)に、該反応溶液の温度よりも高い温度で共溶融配合物を添加することからなる請求項28記載の方法。

30. 有効成分、核形成促進剤及びワックスを配合し、配合物を溶融し、次いで、この様にして得られた溶融体を溶液a)に添加することからなる請求項28記載の方法。

31. 水中に生物学的に有効な濃度で、請求項1記載の微粒子を懸濁し、次いで、この様にして得られた懸濁液を有害生物又はその生息地に施用することからな

る、植物の有害生物、雑草又は寄生動物の抑制方法。

3 2. 植物の有害生物、雑草又は寄生動物を抑制する配合物を調製するための請求項 1 記載の微粒子の使用。

3 3. 請求項 1 記載の微粒子を含む、水で希釈可能な粉末、水に分散可能な粒剤又は水性噴霧混合物。

【発明の詳細な説明】

核形成促進剤と生物学的に活性な化合物とからなる球状微粒子

技術分野

本発明は、球状微粒子内に生物学的に活性な化合物と核形成促進剤とを含む球状微粒子に関するものである。本発明は、前記微粒子の製造方法、植物の有害生物、雑草又は寄生動物を抑制する配合物を調製するための前記微粒子の使用、並びに前記の新規な微粒子を含む水性噴霧混合物にも関するものである。

背景技術

異なるポリマーを用いるポリマー材料中の有効成分のマイクロカプセル化は公知であり、且つ例えば、ポリマー科学大辞典(Encyclopedia of Polymer), ジョン・ウィレイ・サンズ(John Wiley Sons), 1968年, 第8巻, 第719～736頁に記載されている如く、種々の方法で行うことができる。

幾つの代表的なマイクロカプセル化方法は、コアセルベーション(coacervation), 液-液相での界面重合又は、例えば固相境界面での界面ポリ縮合である。前記の化学的方法に加えて、他の適する手段は、エーロゾルのマイクロカプセル化のような物理的方法である。アミノ樹脂は、農薬化合物を含む微粒子のためのポリマー状のカプセル化材料として、しばしば使用される。マイクロカプセル化

のための前記樹脂の広汎な分野の用途に関する総説としては、とりわけ、アクタ・ポリメリカ 40 (Acta Polymerica 40), (1989年) No. 4, 第243～251頁に記載されている。

生物学的に活性な農薬の放出性が特に要求される。他方、用いられる微粒子は、野外施用において、例えば乳化可能な濃厚液と同様に活性でなければならない。加えて前記微粒子は、延長された期間にわたって、有効成分を均一に放出すべきである。他方、皮膚接触の際には有効成分は全く放出されるべきではなく、その結果、取り扱いにおける高度な安全性が保証される。

自己架橋性アミノ樹脂を用いて製造される微粒子の製造方法及び性質は、アクタ・ポリメリカ 40 (Acta Polymerica 40), (1989年) No. 5, 第325～331頁に記載されている。その中に記載されている方法では、出発物質は固

体化合物であり、これは例えば付加的に摩砕されて、水性ポリマー溶液中の微細な分散物を与え、次いでカプセル化される。前記方法の欠点は、出発物質は平均粒径約10～30 μm に摩砕されなければならないということである。加えて、通常、再凝集させなければならない多量の微細な塵埃が生成する。それ故、液体、溶解又は溶融状態内への有効成分の添加は、通常、重要である。

溶融体からの又は溶液内での微粒子の製造の際に起こる一つの問題は、微粒子中での有効成分の再結晶である。

有効成分はその液体状態中で先ず凍結され、結晶状態とは異なる物理的性質を有する非晶質のコアを生じる。再結晶の間に、長い針状結晶又は大きな不規則な形状の結晶が生成し得る。前記結晶のうちの幾つかは、カプセル壁を貫通し、それ故、ミクロカプセル化の利点は、少なくとも部分的に、取り消される。この再結晶も、貯蔵されるまでは起こらないかもしれない。

この再結晶は、加水分解の安定性に関して、噴霧混合物の調製中の分散性に関して、ミクロカプセルの流動性に関して及びミクロカプセルが使用のために適さない有効成分の放出性に関して、前記のような著しい効果を有し得る。

発明の開示

前記の欠点は、ミクロカプセルが、有効成分に加えて、ミクロカプセル中での溶融された有効成分の急速な再結晶を起こし、且つ少量のミクロ結晶のみが生成し、残りの殆ど大部分はカプセル壁によりカプセル化されることを保証する核形成促進剤を含む場合に解消され得ることが今や判った。有効成分の早過ぎる放出は、その結果、防止され、取り扱いの安全性は保証され、そして放出性は、十分に良好な活性が得られるために充分有効に残る。貯蔵の間に再結晶はもはや起こらないので、長期間の安定性は良好である。

有効成分は、微粒子から延長された期間にわたってほぼ均一に放出されるので、その結果、良好な活性が達成

される。

本発明の目的の一つにおいて、本発明は本質的に、コア物質としての室温で固

体で且つ結晶性の生物学的に活性な化合物と、ポリマー状のカプセル材料とからなる球状微粒子であって、該微粒子は核形成促進剤を更に含む球状微粒子に関するものである。

適する核形成促進剤は、主に直鎖状ポリマーである。活性成分に関して、核形成促進剤は好適には、ポリエステル、ポリアクリレート、ポリアミド、ポリオレフィン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン又はポリエーテルであってよい。当業者は、成分を混合し且つ溶融することにより、並びに次いで、都合良くは顕微鏡で結晶寸法を決定することにより、簡単な実験で好適な組み合わせを容易に見出すであろう。

好ましい核形成促進剤はポリエチレングリコール又はOH末端基が炭素原子数1ないし8のアルキル基によりエーテル化されたポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン又はポリビニルアルコールである。

ポリエチレングリコールの平均分子量は好ましくは10000ないし40000、最も好ましくは20000ないし35000である。

ポリビニルアルコールが使用される場合には、加水分解度は好ましくは75%よりも大きく、最も好ましくは95ないし100%である。

ポリビニルアルコールの平均分子量は好ましくは120000ないし200000である。

ポリビニルピロリドンが使用される場合には、平均分子量は好ましくは10000より大きい。

ポリマー状の核形成促進剤は、有効成分の重量に対して、0.5ないし30重量%、好ましくは1ないし5重量%の量使用されてよい。

球状微粒子は好ましくは0.5ないし500 μm の平均直径を有する。一層好ましくは、球状微粒子は0.5ないし100 μm 、そして最も好ましくは0.5ないし20 μm の平均直径を有する。

ポリマー状の壁材料は好ましくは微粒子の全重量の5ないし40%である。

ポリマー状の壁材料はポリアクリレート、ポリ尿素、ポリウレタン、ポリエステル又はアミノ樹脂である。

ポリマー状の壁材料は好ましくはアミノ縮合樹脂であり、最も好ましくはメラミン-ホルムアルデヒド縮合物、全体的に又は部分的にエーテル化されたメラミン-ホルムアルデヒド縮合物、尿素-ホルムアルデヒド縮合物、尿素-グルタルアルデヒド縮合物又はベンゾグアニジン-ホルムアルデヒド縮合物である。

尿素対ホルムアルデヒドのモル比は1:2.5ないし1:3.5、好ましくは1:2.7ないし1:3.2である。

ホルムアルデヒドの代わりにグルタルアルデヒドが使用される場合には、モル比は1:1.5ないし1:2.

5、好ましくは1:1.8ないし1:2.2であってよい。

メラミン対ホルムアルデヒドのモル比は1:3.5ないし1:8、好ましくは1:4ないし1:6であってよい。前記樹脂のエーテル化度はメラミン対メタノールのモル比により調整することができ、そして代表的には約1:10ないし1:20、好ましくは約1:15ないし1:18である。

マイクロカプセルを形成するために適するアミノ樹脂は、とりわけ、カーク-オスマー(Kirk-Othmer), 化学技術大辞典(Encyclopedia of Chemical Technology), 第3版, 第2巻, 第440~469頁に見出される。

ポリ縮合物は最も好ましくは、メラミン-ホルムアルデヒド縮合物、全体的に又は部分的にエーテル化されたメラミン-ホルムアルデヒド縮合物又は尿素-ホルムアルデヒド縮合物である。

生物学的に活性な化合物は好ましくは殺有害生物剤又は殺有害生物剤の混合物であり、そして最も好ましくは除草剤, 殺虫剤, 殺ダニ剤, 線虫駆除剤, 外部寄生虫駆除剤, 殺菌剤又はそれらの混合物である。

殺有害生物剤の代表例は、尿素誘導体, トリアジン, トリアゾール, カルバメート, 燐酸エステル, ジニトロアニリン, モルホリン, アシルアニリン, ピレスロイド, ベンジン酸エステル及び多環状ハロゲン化炭化水素である。

本発明の実施において使用するために適する殺有害生物剤の特定の例を以下の本文中に記載する〔慣用名はザ ペスチサイド マニュアル(The Pesticide Man

ual), 第9版, ブリティッシュ クロップ プロテクション カウンシル(British Crop Protection Council)に記載されている]。

尿素誘導体

クロルブロムロン, クロロズロン, クロロトルロン, フルオメツロン, チアザフルロン及びトリアスルフロン。

ハロゲン化アセトアニリド

ジメタクロール, アラクロール, パラクロール。

s-トリアジン

アトラジン, プロパジン, ターブチラジン, アメトリン, アジプロトリン, シロマジン。

トリアゾール誘導体

エタコナゾール, 1-[2-(2, 4-ジクロロフェニル)-ペンター-1-イル]-1H-1, 2, 4-トリアゾール, トリアジメフォン, ジフェノコナゾール。

カルバメート

ジオキサカルブ, アルジカルブ, ベノミル。

燐酸エステル

メチダチオン, アニロフォス, アジンフォスメチル, フェナミフォス, アザメチフォス。

ジニトロアニリン

ベンフルラリン, ペンジメタリン, ブトラリン, フル

クロラリン。

アシルアラニン

メタラキシル, フルララキシル, ベンゾイルプロプエチル, フラムプロプメチル。

ピレスロイド

サイパーメトリン, レスメトリン, テトラメトリン。

ベンジル酸エステル

ブロモプロピレート、クロロベンジレート、クロロプロピレート。

種々雑多なもの

ブロモキシニル、イオキシニル、オキサジアゾン、ジコフォル、フェノイシカルブ。

好ましい殺生物剤はS-2, 3-ジヒドロ-5-メトキシ-2-オキソ-1, 3, 4-チアジアゾール-3-イルメチルO, O-ジメチルホスホロジチオエート〔=メチダチオン(methidathion)〕, 2-フェニルアミノ-4-メチル-6-シクロプロピルピリミジン及び3-(3-クロロ-p-トリル)-1, 1-ジメチル尿素〔=クロルトロン(chlortoluron)〕である。

本微粒子は更に疎水性ワックスを含んでもよい。疎水性ワックスは天然ワックス、変性された天然ワックス、或いは、半合成又は全合成ワックスであってよい。

ワックス（これは有効成分と一緒に溶融されて、水溶液に添加される溶融体を形成する）の添加は、内部のマイクロカプセル壁上の有効成分を取り巻くワックスフィル

ムを形成する目的を有する。カプセルコア内への水の浸透はその結果妨げられ、そして放出性は充分良好な活性を得るために充分有効に残る。

ワックスは好ましくは野菜ワックス、動物ワックス、モンタンワックス、パラフィンワックス、ポリオレフィンワックス又はアミドワックスである。最も好ましくは、疎水性ワックスはマクロ結晶性パラフィンワックス、ミクロ結晶性パラフィンワックス又はポリエチレンワックスである。

ワックスは好ましくは30ないし80℃の融点を有する。

本発明の好ましい態様において、ワックスは、生物学的に活性な化合物又はその混合物に対して、1ないし20重量%、最も好ましくは5ないし15重量%の量使用される。

本発明の別の目的において、本発明は、

a) 界面活性剤、触媒及びモノマー、カプセル壁を形成するために適するプレポリマー又はポリマーからなる水溶液を調製する工程、

b) 高い剪断力下で、実質的に水溶性の生物学的に活性な化合物又はその混合物を添加することにより、前記生物学的に活性な化合物又はその混合物の乳化物又は分散物を溶液中で形成する工程、及び

c) 生物学的に活性な化合物又はその混合物を取り囲む固体のカプセル壁を形成する工程

からなる、本質的に球状微粒子の形態で生物学的に活性な化合物をカプセル化する方法であって、

乳化液又は分散液 b) を形成する前に、前記生物学的に活性な化合物又はその混合物を核形成促進剤と配合し、配合物を溶融し、次いで、この様にして得られた溶融体を溶液 a) に添加することからなる方法に関するものである。

本方法の好ましい態様は、生物学的に活性な化合物又はその混合物と核形成促進剤とを一緒に溶融し、次いで、反応溶液 a) に、該反応溶液の温度よりも高い温度で共溶融配合物を添加することからなる。

本方法の別の好ましい態様は、溶媒中に核形成促進剤を溶解し、固体の有効成分を添加し、次いで攪拌しながら注意して溶媒を蒸発させ、核形成促進剤で被覆された有効成分の粉末を得ることからなり、そして、核形成促進剤は同様に溶融し且つ反応溶液に直接添加してもよい。

ワックスを核形成促進剤に添加して使用する場合には、次いで、有効成分、核形成促進剤及びワックスを好ましくは配合し、配合物を溶融し、次いで、この様にして得られた溶融体を反応混合物 a) に添加する。

水溶液は、モノマーに加えて、カプセル壁を形成するプレポリマー又はポリマー、1 種又はそれより多くの水溶性モノマー、乳化剤又は分散剤としてのオリゴマー又はポリマーを含んでもよい。適する乳化剤又は分散剤はアニオン性、カチオン性又は非イオン性物質である。製

剤技術において慣用の界面活性剤は、とりわけ、下記の刊行物に記載されている：
：“マック カッチョンズ デタージェンツ アンド エマルジファイヤーズ
アニュアル(Mc Cutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual)”，マック出

版株式会社(Mc Publishing Corp.), グレン ロック(Glen Rock), ニュージャージー, アメリカ合衆国, 1988年; エッチ. シュタツヒェ(H. Stache), “界面活性剤ハンドブック(Tensid-Taschenbuch)”, 第2版, ツェー. ハンザー フェルラーク ミュニッヒ(C. Hanser Verlag Munich), ウィーン, 1981年; エム. アンド ジェイ. アッシュ(M. and J. Ash), “界面活性剤大辞典(Encyclopedia of Surfactants), Vol. I~III, 化学出版株式会社(Chemical Publishing Co.), ニューヨーク, 1980~1981年。

界面活性剤はポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールモノアルキルエーテル、ポリエチレングリコール-ポリプロピレングリコールコポリマー、ポリビニルピロリドン及びアクリル酸-アクリルアミドコポリマーである。

界面活性剤として使用されるポリマーは、核形成促進剤として使用されるポリマーよりも一層低い分子量を有する。この事は特に、ポリエチレングリコール及びポリプロピレングリコールについて言える。

高い剪断力を発生させる方法は公知である。高速インペラー又はロータリーホモジナイザーを使用することが

好ましい。

本発明の別の目的において、本発明は、水中に生物学的に有効な濃度で、本新規微粒子を懸濁し、次いで、この様にして得られた懸濁液を有害生物又はその生息地に施用することからなる、植物の有害生物、雑草又は動物寄生生物の抑制方法に関するものである。

本発明のまた別の目的において、本発明は、植物の有害生物、雑草又は動物寄生生物を抑制する配合物を調製するための本新規微粒子の使用、並びに、前記微粒子を含む、水で希釈可能な粉末、水に分散可能な粒剤又は水性噴霧混合物に関するものである。

発明を実施するための最良の形態

本発明を下記実施例により説明する。

予備縮合物の製造例。

実施例 A 1 : 変性されたメラミン-ホルムアルデヒド予備縮合物の製造

攪拌しながら、メラミン28g(0.22モル)を30%ホルムアルデヒド水溶液124mlに添加する。反応混合物を、1N, NaOH水溶液を用いてpH9に調整し、次いで94℃に加熱すると、これにより、メラミンは溶解し、そして前記アルデヒドと反応する。この反応混合物を次いで62℃に冷却し、次いで、メタノール120ml(3.75モル)と15%塩酸水溶液7mlとを添加した後、62℃で30分間、反応を行う。次いで、トリエタノールアミン2.8gを添加し、次いでメ

タノール-水からなる共沸混合物を反応混合物から留去する。固体含有率を約40ないし60重量%に調整した後、尿素6gをこの溶液に添加し、これを次いで室温に冷却する。

微粒子の製造例。

実施例B1

水60mlと実施例A1に従って調製した予備縮合物3g並びにポリエチレングリコール(分子量300)0.15gを、温度制御下で、反応容器に投入する。反応混合物を60℃に加熱し、次いで2Nクエン酸水溶液2.1mlを用いて酸性化する。次いでメチダチオン12.6gとポリエチレングリコール(分子量20000)0.945g(有効成分に対して7.5%)とを一緒に溶融し、均質化し、次いで60℃に加熱する。この溶融体を、攪拌しながら〔ウルトラツラックス(Ultraturrax), 12000rpm〕、前記反応混合物に急速に添加し、次いで前記速度で10分間攪拌する。パドル攪拌機を用いて500rpmで、120分間60℃で、攪拌を更に続ける。この混合物を次いで冷却すると、1ないし10μmの平均直径を有する微粒子の懸濁液を得る。この懸濁液は更に製剤化のために直接使用することができ、又は、前記微粒子を乾燥させて流動自在の粉末を得る。

熱分析測定により、カプセルコア内において、有効成分は主に微結晶形態で存在することが示される。

実施例B2

有効成分に対して2%に相当するポリエチレングリコール（分子量20000）0.252gを使用すること以外は、実施例B1の操作を繰り返す。混合物を冷却すると、1ないし10 μ mの直径を有する微粒子状の球状粒子の懸濁液を得る。この懸濁液は更に製剤化のために直接使用することができ、又は、前記微粒子を乾燥させて流動自在の粒子を得る。

熱分析測定により、カプセルコア内において、有効成分は主に微結晶形態で存在することが示される。

実施例 B 3

有効成分に対して5%に相当するポリエチレングリコール（分子量>30000，加水分解度95%）0.63gを使用すること以外は、実施例B1の操作を繰り返す。混合物を冷却すると、1ないし10 μ mの直径を有する微粒子状の球状粒子の懸濁液を得る。この懸濁液は更に製剤化のために直接使用することができ、又は、前記微粒子を乾燥させて流動自在の粒子を得る。

熱分析測定により、カプセルコア内において、有効成分は主に微結晶形態で存在することが示される。

実施例 B 4

有効成分に対して5%に相当するポリエチレングリコール（分子量>10000，加水分解度95%）0.63gを使用すること以外は、実施例B1の操作を繰り返す。混合物を冷却すると、1ないし10 μ mの直径を有する微粒子状の球状粒子の懸濁液を得る。この懸濁液は

更に製剤化のために直接使用することができ、又は、前記微粒子を乾燥させて流動自在の粒子を得る。

熱分析測定により、カプセルコア内において、有効成分は主に微結晶形態で存在することが示される。

実施例 B 5

有効成分に対して2%に相当するポリエチレングリコール（分子量20000，加水分解度95%）0.252g、40℃を越える融点を有するパラフィン1.26gを使用すること以外は、実施例B1の操作を繰り返す。混合物を冷却す

ると、1ないし10 μ mの直径を有する微粒子状の球状粒子の懸濁液を得る。この懸濁液は更に製剤化のために直接使用することができ、又は、前記微粒子を乾燥させて流動自在の粒子を得る。

熱分析測定により、カプセルコア内において、有効成分は主に微結晶形態で存在することが示される。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A01N25/28		International Application No. PCT/JP 95/02726
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A01N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 380 325 (GRIFFIN CORP) 1 August 1990 see page 7, column 19-39 see claims	1-4
A	FR,A,2 332 053 (BAYER AG) 17 June 1977 see page 2, line 2-11 see page 3, line 12-33 see page 4, line 36 - page 5, line 4 see page 11, line 26-34 --- -/--	1,28,29, 31-33
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 16 November 1995		Date of mailing of the international search report 24. 11. 95
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo rd, Fax (+ 31-70) 340-3016		Authorized officer Dalkafouki, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT, JP 95/02726

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 8908 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A97, AN 89-059198 & JP, A, 01 013 002 (SUMITOMO CHEM IND KK) , 17 January 1989 see abstract</p> <p>-----</p>	1,21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/EP 95/02726

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0380325	01-08-90	US-A- 5160530	03-11-92
		AU-B- 639678	05-08-93
		AU-B- 4791390	02-08-90
		CA-A- 2007320	24-07-90
		CN-A- 1045330	19-09-90
		JP-A- 2288805	28-11-90
		PL-B- 163350	31-03-94
		US-A- 5461027	24-10-95
		US-A- 5073191	17-12-91
		US-A- 5317004	31-05-94
FR-A-2332053	17-06-77	DE-A- 2551871	02-06-77
		AR-A- 220098	15-10-80
		AT-B- 349830	25-04-79
		AU-B- 1968176	25-05-78
		BE-A- 848481	18-05-77
		CA-A- 1083461	12-08-80
		CH-A- 620570	15-12-80
		GB-A- 1518568	19-07-78
		JP-A- 52064431	27-05-77
		NL-A- 7612725	23-05-77
		SE-A- 7612887	20-05-77

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

識別記号

F I

B O I J 13/18

B O I J 13/02

C

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE,
DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M
C, NL, PT, SE), AM, AU, BB, BG, B
R, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU
, IS, JP, KG, KP, KR, KZ, LK, LR,
LT, LV, MD, MG, MN, MX, NO, NZ, P
L, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TT
, UA, US, UZ, VN